



بررسی تاثیر جریان ضربانی خون بر جذب دارو در استنت‌های دارورسان عروق کرونری

کیمیا کسائی‌نیا^۱، رفعت محمدی^{۲*} و علی سیدحسینی^۱

^۱ کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه اراک

^۲ دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه اراک

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۲۲؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۳/۲۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۱

چکیده

ویژگی‌های جریان خون تاثیر قابل توجهی بر جذب داروی منتشر شده از استنت دارورسان دارد؛ لذا در این مطالعه تاثیر جریان خون ناپایا و ضربانی ناشی از تپش قلب انسان روی مولفه‌های همودینامیک و دارورسانی استنت دارورسان با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی بررسی شده است. مطالعات قبلی تاثیر این ویژگی در عروق کلیوی را بررسی نموده‌اند؛ حال آن‌که این موضوع در عروق کرونری بررسی نشده است. بدین منظور جریان خون و انتقال دارو در مجرای داخلی و بافت شریان کرونری راست استنت گذاری شده، به صورت ضربانی و غیرنیوتنی شبیه‌سازی شده است. جهت بررسی تاثیر فرم نمودار ضربانی، سه پروفیل مختلف شامل پروفیل شریان کرونری راست، یک پروفیل عمومی خون در بدن انسان و همچنین پروفیل سینوسی ساده بررسی شده‌اند. همچنین تاثیر اعداد بی بعد وومرسلی و رینولدز به علاوه تاثیر مدلسازی جریان خون به صورت غیرنیوتنی بررسی گردیده است. نتایج نشان داد که تاثیر فرم پروفیل ضربانی و همچنین فرکانس آن (عدد وومرسلی) بر روی مولفه‌های انتقال جرم و دارورسانی قابل چشم‌پوشی است؛ اما تاثیر عدد رینولدز قابل توجه است. بررسی تاثیر مدلسازی غیرنیوتنی خون نشان داد که این مولفه تاثیر ناچیزی بر نتایج دارد؛ لذا می‌توان در شبیه‌سازی‌های ضربانی و ناپایای استنت دارورسان با دقت خوبی خون را به صورت نیوتنی مدلسازی کرد.

کلمات کلیدی: جریان خون ضربانی؛ استنت دارورسان؛ دارورسانی؛ همودینامیک؛ دینامیک سیالات محاسباتی.

Investigation of the Effects of Pulsatile Blood Flow on Arterial Drug Uptake for Drug-eluting Coronary Stents

Kimiya Kasaeinia¹, Rafat Mohammadi^{2,*}, Ali Seyedhosseini¹

¹ MS.c., Mech. Eng., Arak Univ., Arak, Iran

² Assoc. Professor, Mech. Eng., Arak Univ., Arak, Iran

Abstract

Blood flow characteristics have a considerable impact on drug uptake from drug-eluting stents. Therefore, this study investigated the effect of pulsatile blood flow induced by heartbeats on hemodynamics and drug transfer from drug-eluting stents using computational fluid dynamics. Previous studies have investigated the impact of this feature on renal vessels; However, this issue has not been investigated in the case of coronary arteries. For this purpose, the blood flow and drug transport in the lumen and tissue of a stented right coronary artery have been simulated unsteady and non-Newtonian. To analyze the impact of pulsatile flow waveform, three different pulsatile flows including a physiological waveform in the human right coronary artery, a general physiological waveform in the arteries of the human body, and a simple sinusoidal waveform were imposed. Furthermore, the results were compared for three Womersley and two Reynolds numbers. The results indicate that the flow waveforms and their frequency (Womersley number) have a negligible effect on hemodynamics and drug transfer. However, the impact of Reynolds number is significant. The results also show that the impact of blood viscosity on hemodynamics and drug transfer is negligible. Therefore, assuming blood as a Newtonian fluid in these simulations could be accurate.

Keywords: Pulsatile Blood Flow; Drug-eluting Stent; Drug Delivery; Hemodynamics; Computational Fluid Dynamics.

۱- مقدمه

بیماری‌های عروق کرونری^۱ یکی از علل عمده مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه جهان است [۱]. در میان گزینه‌های درمانی شناخته‌شده این بیماری، امروزه روش غیرتهاجمی آنژیوپلاستی و کاشت استنت به علت نتایج بالینی بهتر، به روش جراحی قلب باز ترجیح داده می‌شود. با این حال، موفقیت کاشت استنت به برخی مسائل بالینی که بر روند بهبود شریان تأثیر می‌گذارند، مانند تنگی مجدد رگ‌ها پس از کاشت استنت^۲، وابسته است [۲].

استنت یک لوله مشبک فلزی با قابلیت انبساط شعاعی است که همراه با عمل آنژیوپلاستی و به منظور جلوگیری از بازگشت فنری رگ‌ها و کاهش احتمال انسداد مجدد، جایگذاری می‌گردد [۳]. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی برای بهبود عملکرد استنت‌ها به لحاظ هندسی و ماده سازنده انجام گرفته است [۴ و ۵]. به عنوان مثال استفاده از آلیاژهای حافظه‌دار [۶] و مواد زیست‌تخریب‌پذیر [۷] از پیشرفت‌های این زمینه بوده‌اند. علیرغم هدف اصلی کاشت استنت که جلوگیری از گرفتگی مجدد رگ‌ها می‌باشد، مشخص شده که کاشت استنت باعث آسیب به بافت داخلی رگ‌ها می‌گردد. این موضوع باعث ایجاد پدیده هیپرپلازی نئواینٲیما^۳ خواهد شد که به عنوان تنگی مجدد رگ‌ها پس از کاشت استنت شناخته می‌شود. این مسئله، تأثیر روش درمانی آنژیوپلاستی همراه با کاشت استنت فلزی^۴ را در ۱۰ تا ۵۰ درصد بیماران، دچار مشکل می‌نماید [۸ و ۹]. به همین دلیل، بیماران بعد از درمان به روش کاشت استنت‌های فلزی مجبور به استفاده طولانی مدت داروهای ضدانعقاد بوده‌اند. با شروع قرن بیست‌ویکم برای حل این مشکل ایده جالبی مطرح شد. در این ایده برای نخستین بار، از استفاده هم‌زمان دارورسانی موضعی و استنت-های فلزی سخن گفته شد [۱۰ و ۱۱]. هدف محققین از بهره‌گیری از پدیده دارورسانی موضعی، کنترل و کاهش رشد و مهاجرت سلول‌های عضلانی و همچنین متوقف نمودن پاسخ التهابی بافت شریان بود. این دو مسئله علل اصلی گرفتگی مجدد پس از کاشت استنت بودند که ایده دارورسانی استنت

می‌توانست تا حد زیادی در حل این مشکل کمک کند [۱۲]. ماحصل پرورش این ایده، استنت‌های دارورسان^۵ بودند که مانند استنت‌های فلزی لوله‌هایی مشبک هستند که در شریان‌های دارای گرفتگی جایگذاری می‌شوند تا قطر آن‌ها را بازبایی کنند؛ با این تفاوت که دارورسانی موضعی از سطح این نوع استنت‌ها، مانع از تنگی مجدد رگ‌ها نیز می‌شود [۱۳]. با ظهور اولین نسل از استنت‌های دارورسان، تأثیر قابل توجهی بر جلوگیری از انسداد مجدد پس از کاشت استنت نسبت به استنت‌های فلزی ایجاد شد. به عنوان مثال نتایج حاصل از یک مطالعه بالینی نشان داد که در مقایسه بین یک استنت دارورسان سایفر^۶ و یک استنت فلزی، ۲۴۰ روز پس از کاشت استنت نرخ ایجاد گرفتگی مجدد برای استنت دارورسان ۸/۹٪ و برای استنت فلزی ۳۶/۶٪ است [۱۴].

بر پایه توضیحات ذکرشده انتظار می‌رود، استنت‌های دارورسان اولین انتخاب در درمان میلیون‌ها بیمار با ضایعه قلبی باشند؛ اما هنوز سوالات زیادی در مورد طول عمر و ایمنی آن‌ها وجود دارد [۱۵]. به همین علت مطالعه و بررسی استنت‌های دارورسان، موردعلاقه بسیاری از محققین قرار گرفته است. به عنوان مثال، ویلر و همکاران [۱۶]، پخش دارو از یک استنت دارورسان با دو مکانیزم انتقال جرم دیفیوژن و ادوکشن را مطالعه نمودند. سایو و همکاران [۱۷]، با بررسی بر روی یک استنت با مخازن دارویی به صورت حفره بر روی سطح استنت، ادعا کردند که می‌توانند دارورسانی استنت را هدفمند نمایند. همچنین سان و همکاران [۱۸] روش استفاده از کاشت همزمان دو استنت دارورسان و فلزی در رگ‌ها را مطالعه کرده و مشاهده نمودند در صورت استفاده از استنت دارورسان قبل از استنت فلزی، احتمال گرفتگی مجدد در محل استنت فلزی کاهش می‌یابد. گاکلیاردی [۱۹] با استفاده از روش المان محدود استحکام پوشش پلیمری حاوی داروی پاکلیتاکسل^۷ بر روی استنت فلزی را بررسی و همچنین ویژگی‌های پخش دارو با استفاده از این استنت دارورسان را با روش دینامیک سیالات محاسباتی^۸ مورد مطالعه قرار داد.

^۶ Cypher™

^۷ Paclitaxel

^۸ Computational Fluid Dynamics

^۱ Coronary Artery Diseases

^۲ In-stent restenosis

^۳ Neointimal hyperplasia

^۴ Bare-metal stents

^۵ Drug-eluting stents

دقیق‌تری است. به علاوه موضوع قابل توجه دیگر این است که به علت کارکرد سیکلی قلب، جریان خون در رگ یک جریان ضربانی^۴ و ناپایا است. به همین علت، برای مدل‌سازی دقیق‌تر جریان خون در رگ‌ها، در نظرگیری تأثیر زمان به شدت حائز اهمیت است. جانستون و همکاران، در تحقیقات خود جریان خون غیرنیوتنی در جریان کرونری راست را یک بار به صورت پایا [۲۸] و سپس به صورت ناپایا [۲۹] مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها برای این کار در دو حالت پایا و ناپایا از پنج مدل غیرنیوتنی استفاده نمودند و نتایج را با شبیه‌سازی نیوتنی مقایسه کرده و نتیجه گرفتند در مطالعه تنش برشی دیواره در شبیه‌سازی جریان خون ناپایا در جریان کرونری، استفاده از شبیه‌سازی نیوتنی تقریب خوبی است؛ اما برای جزئیات بیشتر در مورد سایر پارامترها استفاده از مدل‌های غیرنیوتنی توصیه می‌شود. همچنین اوبراین و همکاران [۳۰] نشان دادند که در جریان کلیوی در صورتی که استرات استنت دارورسان به صورت کامل بر روی دیواره رگ قرار گرفته باشد، می‌توان با دقت خوبی از ضربانی بودن جریان خون و دارورسانی صرف‌نظر کرد؛ اما در صورت وجود نابجایی^۵ استنت، تأثیر ضربانی بودن جریان خون چشم‌گیر می‌شود. به علاوه ویجایاراتنام و همکاران [۳۱]، تأثیر شبیه‌سازی ناپایا و ضربانی بر روی پخش داروی ناشی از جریان خون از دیواره‌های استنت دارورسان در جریان کلیوی را بررسی نمودند.

بنابراین با توجه به تحقیقات انجام‌شده می‌توان گفت که در سال‌های اخیر مطالعه درباره استنت‌های دارورسان و بهبود عملکرد آن‌ها به منظور جلوگیری و یا کاهش گرفتگی مجدد رگ‌ها، مورد توجه محققین بوده است. بررسی عوامل موثر بر شبیه‌سازی پدیده پخش دارو و همودینامیک خون در رگ‌های استنت‌گذاری‌شده می‌تواند تأثیر شگرفی در شبیه‌سازی دقیق‌تر این سیستم داشته باشد. با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، همچنان کمبودهایی در مورد شبیه‌سازی دقیق جریان خون و تأثیر آن بر عملکرد این نوع استنت‌ها احساس می‌شود. به عنوان مثال، همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، در مطالعات قبلی تأثیر ضربانی بودن جریان خون روی پخش دارو برای عروق کلیوی بررسی شده‌است [۳۰ و ۳۱]؛ ولی این موضوع برای عروق کرونری مورد مطالعه قرار نگرفته است. با توجه به

شبیه‌سازی پدیده پخش دارو در جریان‌های کرونری وابسته به مولفه‌های زیادی از جمله مدل‌سازی صحیح و دقیق جریان خون دارد. به همین علت شناخت رفتار خون برای این بررسی ضروری است. یک موضوع مهم در این مورد، مبحث رئولوژی خون است. بررسی‌های انجام‌شده نشان داده‌اند که پلاسمای خون در جریان کششی از خود رفتار ویسکوالاستیک نشان داده؛ در نتیجه ترکیب پلاسما و ذرات جامد خون، به مانند یک سیال غیرنیوتنی رفتار می‌کند [۲۰]. خواص رقیق‌برشی^۱ و ویسکوالاستیک خون، تأثیر قابل توجهی در مدل‌سازی ریاضیاتی خون و اثر آن بر همودینامیک در جریان‌ها دارد [۲۱ و ۲۲].

یک مسئله مهم دیگر در مورد جریان خون انسان، بررسی آرام و یا مغشوش بودن جریان در جریان‌های کرونری است. مطالعات نشان داده‌اند که جریان خون در بدن انسان‌ها و حیوانات با عدد رینولدز در حدود ۳۰۰ آرام است و جریان خون مغشوش، تنها در شرایط غیرطبیعی ایجاد می‌شود. به طور خاص برای انسان، مقدار عدد رینولدز در حالت خواب به کم‌ترین میزان خود می‌رسد [۲۳]. کیو [۲۴] متوجه شد که با افزایش سن، سرعت کلی جریان خون کاهش یافته و میزان نوسانات در سرعت افزایش می‌یابد. علاوه بر این سرعت کلی جریان خون در انسان‌ها در حین تحرک می‌تواند تا ۳۰٪ افزایش پیدا کند. از دیدگاه بایومکانیک، فاکتورهای مختلفی از جمله سرعت جریان خون، فشار خون و تنش برشی دیواره رگ، تأثیر مستقیم بر روی تصلب شرایین دارند [۲۵]. سئو و همکاران [۲۶] چگونگی کاهش جریان‌های نامنظم خون، در اعداد رینولدز مختلف در حین عبور از استنت‌های منحنی شکل را بررسی کردند. سوکوانشوار و همکاران [۲۷] همودینامیک خون را حین تنگی مجدد رگ‌ها برای دو عدد رینولدز مختلف بررسی کردند.

مطالعات عددی انجام‌شده به روش دینامیک سیالات محاسباتی بر پایه وابستگی یا عدم وابستگی مولفه‌های حل به زمان، در دو حالت کلی پایا^۲ و ناپایا^۳ انجام می‌شوند. مطالعات در زمینه شبیه‌سازی استنت دارورسان به هر دو صورت پایا و ناپایا انجام می‌گیرد؛ اگرچه پدیده دارورسانی یک پدیده وابسته به زمان است و لذا به نظر می‌رسد، شبیه‌سازی ناپایا روش

⁴ Pulsatile

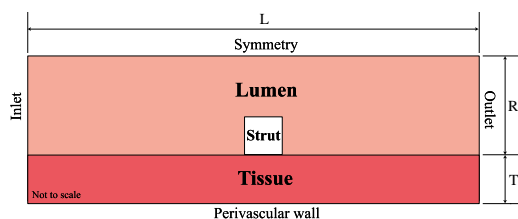
⁵ Malapposition

¹ Shear-thinning

² Steady-state

³ Transient

شریان (T) نیز برابر یک میلی‌متر فرض شده‌است. مدل‌سازی هندسه با استفاده از نرم‌افزار ANSYS ICEM CFD انجام شده است.



شکل ۱- شماتیک هندسه مدل‌سازی شده. جهت جریان خون از چپ به راست می‌باشد.

اینکه قطر عروق کلیوی و کرونری بسیار متفاوت است (به طور متوسط قطر عروق کلیوی دو برابر عروق کرونری است [۳۰]) و با در نظر گرفتن تأثیر زیاد مساحت مجرای جریان سیال بر ویژگی‌های جریان، بررسی تأثیر ضربانی بودن جریان خون بر روی پخش دارو در عروق کرونری ضروری است. به همین دلیل در این مقاله به بررسی تأثیر ناپایا و ضربانی بودن جریان خون برای چندین عدد وومرسلی^۱ و رینولدز در شریان کرونری راست تحت کاشت استنت دارورسان پرداخته خواهد شد و نتایج به صورت خواص همودینامیک خون و همچنین پارامترهای مربوط به توزیع دارو شامل غلظت دارو در موقعیت‌های مختلف بررسی و مقایسه می‌شود.

۲- معرفی مسئله

۲-۱- مدل‌سازی هندسه

هندسه مورد بررسی شامل یک مدل دوبعدی از یک استرات^۲ از استنت دارورسان بر روی دیواره شریان کرونری راست است. شریان مذکور و همچنین سایر رگ‌های بدن انسان به طور معمول دارای تغییرات قطر در طول محور خود و همچنین خمیدگی می‌باشند که در این شبیه‌سازی این پیچیدگی‌های هندسی در نظر گرفته نشده است. همچنین به منظور ساده‌سازی حل عددی و صرفه‌جویی در هزینه محاسبات، این مدل به صورت متقارن محوری^۳ در نظر گرفته شده‌است. بر این اساس همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده، هندسه مدل‌سازی شده متشکل از یک ناحیه مستطیلی شکل به عنوان حفره داخلی شریان (لومن^۴) و یک ناحیه به عنوان بافت^۵ شریان است. خون در بخش لومن جریان دارد و استنت در ناحیه لومن و بر روی بافت شریان قرار می‌گیرد. شعاع لومن (R) مطابق شعاع متوسط لومن شریان‌های کرونری راست و برابر ۱/۵ میلی‌متر در نظر گرفته شده‌است [۳۲]. طول هندسه مدل‌سازی شده به اندازه‌ای طولانی در نظر گرفته شده که جریان خون قبل از رسیدن به مقطع استرات کاملاً توسعه یافته شود [۳۳]. این طول (L) برابر ۱۰ میلی‌متر است. مقطع استرات به شکل یک مربع با ابعاد ۰/۱ میلی‌متر در نیمه فاصله بین ورودی و خروجی شریان در نظر گرفته شده‌است [۳۴]. ضخامت بافت

۲-۲- معادلات حاکم

در این مطالعه فرض شده‌است که جریان خون در مجرای لومن یک جریان آرام، تراکم‌ناپذیر و غیرنیوتنی است و از معادلات پیوستگی و بقای مومنوم پیروی می‌کند:

$$\nabla \cdot v_l = 0 \quad (1)$$

$$\rho \left[\frac{\partial v_l}{\partial t} + v_l \cdot \nabla v_l \right] = -\nabla P + \nabla \cdot \tau \quad (2)$$

که در این روابط v_l بردار سرعت در مجرای لومن، P فشار ترمودینامیکی و ρ چگالی خون برابر 1060 kg/m^3 است. همچنین τ در معادله (۲) بیانگر تنسور تنش است که بدین صورت محاسبه می‌گردد:

$$\tau = 2\mu(\dot{\gamma})D \quad (3)$$

که در این معادله D و $\dot{\gamma}$ به ترتیب نمایانگر تنسور تغییرشکل و نرخ برش هستند. همچنین μ بیانگر ویسکوزیته دینامیکی خون است. در اکثر مطالعات مشابه مربوط به استنت دارورسان برای در نظر گرفتن رفتار رقیق‌برشی خون در نرخ برش پایین (اطراف استرات) برای ویسکوزیته خون از مدل غیرنیوتنی کرو^۶ (معادله (۴)) استفاده شده‌است [۳۰ و ۳۴]. در این مطالعه نیز این مدل غیرنیوتنی به کار گرفته شده است.

⁴ Lumen
⁵ Tissue
⁶ Carreau

¹ Womersley number
² Strut
³ Axisymmetric

$$C = \frac{c}{c_0} \quad (9)$$

همچنین D_t و D_l به ترتیب ضریب دیفیوژن داروی پاکلیتاکسل در خون و بافت شریان برابر $10^{-11} \times 3/89$ و 10^{-12} $\times 3/65$ متر مربع بر ثانیه هستند [۳۰ و ۳۴].

۲-۳- روش حل

حل عددی با استفاده از نرم افزار حجم محدود انسیس فلونت^۳ نسخه ۲۰۲۱ R2 انجام شده است. برای کوپل کردن معادلات فشار و سرعت از روش نیمه ضمنی^۴ با استفاده از رویه گسسته-سازي مرتبه دوم استفاده شده است. برای گسسته سازی معادله انتقال جرم نیز از روش آپویند مرتبه دوم^۵ استفاده شده است. برای هرگام زمانی، حل تا زمانی که مقادیر باقیمانده برای پیوستگی، مومنتوم و انتقال جرم به 10^{-8} برسد، تکرار شده است [۳۴]. زمان کل حل برابر ۶۰ ثانیه، معادل ۷۵ چرخه کاری قلب، در نظر گرفته شده است. نتایج نشان داد که در این مسئله پس از گذر زمان $0/8$ ثانیه معادل یک چرخه، وابستگی به شرایط اولیه برطرف می شود و جواب ها به حالت تناوب دائمی می رسند؛ ولی برای بررسی پخش دارو در طول زمان لازم است، شبیه سازی برای مدت زمان بیشتری انجام شود.

یک موضوع قابل توجه در مورد حل عددی معادله انتقال جرم، تمایل ذاتی این معادله به ناپایداری و واگرایی است [۳۴]. لذا به منظور همگرایی هموارتر معادله انتقال جرم، از ضریب زیرتخفیف^۶ $0/7$ استفاده شده است. پایداری و همچنین همگرایی با دقت مناسب در یک مساله ناپایا با شرایط مرزی وابسته به زمان، به طور همزمان وابسته به دو مسئله اندازه المان ها در شبکه بندی و همچنین مقدار گام زمانی است. معیار کمی تعیین کننده این وابستگی، عدد بی بعد کورانت^۷ است که می بایست زیر مقدار واحد حفظ شود [۳۷].

شبکه بندی با کیفیت بالا یکی دیگر از الزامات دریافت نتایج دقیق و قابل اعتماد از یک شبیه سازی انتقال جرم می باشد. به منظور ایجاد یک شبکه بهینه برای این مطالعه، در اطراف استرات و همچنین مناطق اطراف مرز بین بافت شریان

$$\mu = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty})[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2]^{\frac{n-1}{2}} \quad (4)$$

در این معادله مقادیر ویسکوزیته در نرخ برش صفر μ_0 ، ویسکوزیته در نرخ برش بینهایت μ_{∞} ، ثابت زمانی λ و ایندکس سری توانی n به ترتیب $0/056 \text{ kg/m.s}$ ، $0/00345 \text{ kg/m.s}$ ، $3/313$ ثانیه و $0/3568$ در نظر گرفته شده اند [۳۵].

بافت دیواره شریان به عنوان یک ماده متخلخل^۱ همگن در نظر گرفته شده که انتقال بینابینی سیال خون در آن نیز از معادلات پیوستگی و بقای مومنتوم با ضریب تصحیح نفوذپذیری دارسی^۲ پیروی می کند:

$$\nabla \cdot v_t = 0 \quad (5)$$

$$\rho \left[\frac{\partial v_t}{\partial t} + v_t \cdot \nabla v_t \right] = -\nabla P + \nabla \cdot \tau - \frac{\mu}{K} v_t \quad (6)$$

در این روابط v_t بردار سرعت در بافت شریان و K ضریب نفوذپذیری دارسی برابر $10^{-18} \times 1/43$ متر مربع می باشد [۳۶].

انتقال جرم ناپایا در مجرای لومن از معادله ادوگشن-دیفیوژن پیروی می کند:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v_l \cdot \nabla C = D_l \nabla^2 C \quad (7)$$

در حالی که انتقال جرم در بافت رگ از معادله دیفیوژن پیروی می کند:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_t \nabla^2 C \quad (8)$$

در این معادلات C غلظت نرمال شده دارو است که به صورت نسبت غلظت داروی محلی (c) به غلظت داروی روی سطح استرات (c_0) تعریف می شود:

⁵ Second-order Upwind Scheme

⁶ Under Relaxation Factor

⁷ Courant number

¹ Porous medium

² Darcy's Permeability Coefficient

³ ANSYS Fluent

⁴ semi-implicit (SIMPLEC)

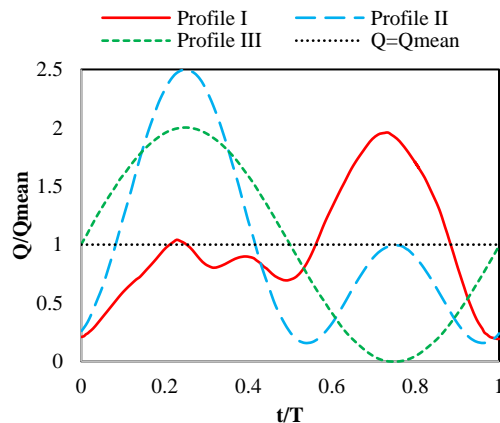
یک پروفیل عمومی جریان خون ضربانی [۴۱] و پروفیل سوم پروفیل سینوسی ساده [۴۲] را نمایش داده‌است. برای به دست آوردن معادله این سه پروفیل، معادله سری فوریه بر داده‌ها برازش^۲ داده شده‌است. روابط (۱۰) تا (۱۲)، به ترتیب معادلات پروفیل‌های اول تا سوم هستند.

$$\frac{Q_I(t)}{Q_{mean}} = a_0 + \sum_{j=1}^6 a_j \cos\left(2\pi j \frac{t}{T}\right) + b_j \sin\left(2\pi j \frac{t}{T}\right) \quad (10)$$

$$\frac{Q_{II}(t)}{Q_{mean}} = 1 + 0.75 \sin\left(2\pi \frac{t}{T}\right) - 0.75 \cos\left(4\pi \frac{t}{T}\right) \quad (11)$$

$$\frac{Q_{III}(t)}{Q_{mean}} = 1 + \sin\left(2\pi \frac{t}{T}\right) \quad (12)$$

مقادیر Q_{mean} و T در روابط (۹) تا (۱۱)، به ترتیب برابر ۲/۴۴ میلی‌لیتر بر ثانیه و ۰/۸ ثانیه است [۴۰]. ثوابت معادله (۱۰) به دست آمده از برازش منحنی در جدول ۱ ارائه شده‌اند.



شکل ۲- پروفیل دبی حجمی ورودی: پروفیل I دبی حجمی نرمال جریان خون در شریان کرونری راست [۳۹] و [۴۰]، پروفیل II یک پروفیل عمومی جریان خون ضربانی [۴۱] و پروفیل III پروفیل سینوسی ساده [۴۲].

و مجرای لومن بالاترین میزان تعداد المان ایجاد شده‌است و با دور شدن از این نواحی چگالی تعداد المان‌ها کم‌تر شده‌است. شبکه‌بندی هندسه با استفاده از نرم‌افزار ANSYS ICEM CFD انجام شده‌است. تعداد تقسیم‌بندی برای هر ضلع استرات ۳۰ در نظر گرفته شده‌است. با استفاده از امکان بلوک‌بندی در نرم‌افزار مذکور، هندسه به صورت بلوک‌های مربعی اطراف استرات تقسیم‌بندی شده‌است. هر چه فاصله از استرات افزایش یافته است، المان‌ها بزرگ‌تر شده‌اند؛ به طوری که المان‌های با بالاترین طول روی محور تقارن ایجاد شده‌اند. به منظور اطمینان از وابسته نبودن نتایج به ابعاد شبکه، آزمون استقلال از شبکه انجام شده‌است. این آزمون تا زمانی که میانگین سطحی غلظت دارو (AWAC) کم‌تر از ۰/۲ تغییر کند، صورت گرفته است. این میانگین سطحی غلظت دارو در بافت شریان در یک صفحه مستطیلی به طول ۰/۷ میلی‌متر که از بالا و پایین بر مرزهای رگ منطبق شده، محاسبه شده‌است. علت محاسبه AWAC در چنین صفحه‌ای این است که معمولا فاصله هر دو استرات در یک استنت برابر طول ۷ استرات می‌باشد [۳۸]. با انجام این آزمون برای حالت پروفیل ضربانی اول (به شکل ۲ مراجعه شود) در اعداد رینولدز و وومرسلای پایه، تعداد المان شبکه برابر ۶۵،۹۲۵ شامل ۳۴،۰۱۶ المان در محیط لومن (حفره داخلی شریان) و ۳۱،۹۰۹ المان در محیط بافت در نظر گرفته شده‌است.

همچنین با در نظرگیری معیار ذکر شده برای عدد کورانت در شبیه‌سازی‌ها، آزمون استقلال از گام زمانی برای مقادیر مختلف گام زمانی (۰/۰۱، ۰/۰۲ و ۰/۰۴ ثانیه) انجام شده و در نهایت مقدار گام زمانی برابر ۰/۰۲ ثانیه در نظر گرفته شده است.

۲-۴- شرایط مرزی

به منظور بررسی تاثیر پروفیل ضربانی، در ورودی مجرای لومن از سه پروفیل ضربانی مختلف استفاده شده‌است. سپس نتایج حاصل از این سه نمودار با نتایج یک پروفیل دبی ثابت ($Q = Q_{mean}$) مقایسه شده‌است. شکل ۲ نرمال شده این سه پروفیل ضربانی شامل: پروفیل اول پروفیل دبی حجمی نرمال جریان خون در شریان کرونری راست [۳۹] و [۴۰]، پروفیل دوم

² Curve fitting

¹ Area-weighted Average Concentration

جدول ۱- ثوابت رابطه (۹) به دست آمده از برازش منحنی

z	۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶
a_j	۱/۰۰۳	-۰/۱۹۷۳	-۰/۴۷۷۸	-۰/۰۵۴۸۷	-۰/۰۴۴۹۷	۰/۰۱۲۷۵	-۰/۰۳۸۵۱
b_j	-	-۰/۴۳۳۷	۰/۰۲۲۶۸	۰/۰۷۷۰۳	-۰/۰۲۷۴	۰/۰۴۱۸۵	۰/۰۱۹۷۶

دقیقه می‌باشند که به ترتیب حداقل ضربان قلب در زمان استراحت [۴۳] و حداکثر ضربان قلب یک فرد ۲۰ ساله در حین ورزش با شدت ۱۰۰ درصد [۴۴] می‌باشند.

یک پارامتر موثر دیگر بر جریان ضربانی خون عدد بی‌بعد رینولدز (Re) است. این عدد معادل دامنه پروفیل ضربانی خون و یا از منظر فیزیولوژی معادل حجم خون پمپاژ شده از قلب به رگ‌های بدن است که با استفاده از معادله (۱۵) محاسبه می‌شود.

$$Re = \frac{2\rho Q_{mean}}{\pi R \mu_{\infty}} \quad (15)$$

در این مطالعه، برای پروفیل اول علاوه بر عدد رینولدز در حالت نرمال که برابر $Re_{mean} = 318$ است، شبیه‌سازی برای مقدار یک سوم این مقدار عدد رینولدز، $Re = 106$ نیز انجام شده است. نکته قابل توجه آن است که به طور طبیعی در بدن انسان با تغییرات سطح فعالیت بدنی و یا تفاوت در سن و جنسیت، دامنه (عدد رینولدز) و فرکانس (عدد وومرسل) جریان ضربانی خون به طور همزمان تغییر می‌کند؛ اما در بررسی عددی ایده‌آل‌سازی شده به منظور بررسی دقیق‌تر، هر پارامتر جداگانه مطالعه می‌شود.

در خروجی رگ از شرط مرزی فشار نسبی صفر استفاده شده است. شرط مرزی عدم لغزش نیز برای کلیه دیواره‌ها اعم از مرز بین استرات و مجرای لومن و بافت رگ در نظر گرفته شده است. شرط مرزی تقارن نیز برای مرز بالایی مجرای لومن لحاظ شده است.

برای بخش دارورسانی، در مرز استرات، شرط مرزی دیریکله با غلظت نرمال واحد ($C = 1$) اعمال شده است. در مرز مشترک مجرای لومن با بافت رگ شرط پیوستگی شار دارو در نظر گرفته شده است. با فرض این که خون بدون هیچ غلظت دارویی وارد دامنه محاسباتی مسئله می‌شود، در ورودی

در حالت جریان پوآزی ($Q = Q_{mean}$) جریان به صورت سهموی^۱ فرض شده است، اما برای پروفیل سرعت ورودی برای هر سه حالت ضربانی $(\bar{u}(t))$ ، از سهموی بودن جریان صرف نظر شده و جریان به صورت یکنواخت^۲ (معادله (۱۳)) در نظر گرفته شده است؛ زیرا در حالت ضربانی می‌توان از تاثیر سهموی بودن جریان چشم‌پوشی نمود [۳۱].

$$\bar{u}(t) = \frac{Q(t)}{\pi R^2} \quad (13)$$

یکی از پارامترهای موثر بر جریان ضربانی خون عدد بی‌بعد وومرسل (Wo) است. این عدد معادل فرکانس پروفیل ضربانی خون و یا از منظر فیزیولوژی معادل تعداد ضربان قلب است که با استفاده از معادله (۱۴) محاسبه می‌شود.

$$Wo = R \sqrt{\frac{\rho \omega}{\mu_{\infty}}} \quad (14)$$

در این رابطه ω برابر فرکانس زاویه‌ای جریان ضربانی خون است. در این معادله از ویسکوزیته نیوتنی استفاده شده است. از آنجایی که خون در نرخ برش بی‌نهایت به صورت نیوتنی رفتار می‌کند [۳۵]، این ویسکوزیته نیوتنی برابر ویسکوزیته مدل غیرنیوتنی در نرخ برش بینهایت μ_{∞} است. تعداد ضربان قلب نرمال برای بزرگسالان بین ۶۰ تا ۱۰۰ است. به طور میانگین تعداد ضربان قلب فیزیولوژیک طبیعی بدن یک انسان بزرگسال برابر ۷۵ ضربان در دقیقه است [۳۹ و ۴۰]. در این حالت مقدار عدد وومرسل برای جریان کرونری برابر $2/33$ به دست می‌آید. به منظور بررسی تاثیر عدد وومرسل بر همودینامیک و دارورسانی استنت دارورسان برای پروفیل اول، دو عدد وومرسل $1/70$ و $3/81$ نیز در نظر گرفته شده‌اند. دو عدد وومرسل ذکر شده معادل ضربان قلب ۴۰ و ۲۰۰ ضربان بر

² Uniform¹ Parabolic flow

گردش در بخش‌های بعدی مفصل توضیح داده خواهد شد. همچنین مشاهده می‌شود که توزیع غلظت دارو این دو کانتور با دقت نسبتاً مطلوبی مشابه یکدیگر هستند. مقدار طول نواحی گردش بالادست و پایین‌دست و همچنین AWAC برای مقاله مذکور و مطالعه انجام‌شده در این مقاله در جدول ۲ مقایسه شده‌است.

غلظت دارو صفر وارد شده‌است. این شرط مرزی به دیواره‌های اطراف رگ (Perivascular wall) نیز با این فرض که دارو نمی‌تواند تا دیواره انتهایی رگ نفوذ کند، اعمال شده‌است. برای مرز خروجی نیز شار داروی صفر در نظر گرفته شده‌است.

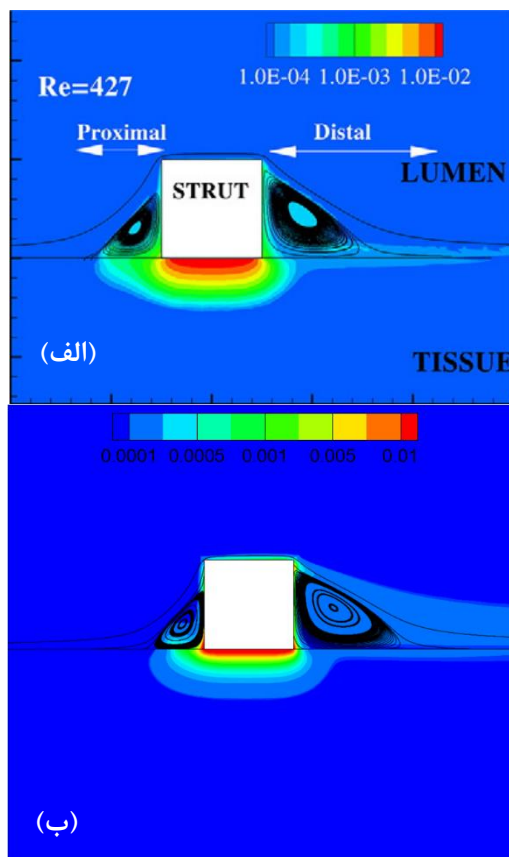
۳- نتایج

۳-۱- صحت‌سنجی نتایج شبیه‌سازی

هیچ‌گونه مطالعه عددی و آزمایشگاهی مشابهی در زمینه بررسی جریان خون ضربانی در شریان کرونری راست تحت کاشت استنت توسط نویسندگان این مقاله یافته نشد. به همین دلیل جهت سنجش درستی شبیه‌سازی حاضر، یک شبیه‌سازی مشابه مطالعه انجام‌شده برای شریان کلیوی توسط اوبراین و همکاران [۳۰] انجام شده و خروجی‌های حاصل، با نتایج این مقاله مقایسه شده‌است. مقاله موردنظر حاصل مطالعه عددی با استفاده از روش دینامیک سیالات محاسباتی و همچنین صحت‌سنجی آزمایشگاهی با استفاده از روش برون‌تنی^۱ می‌باشد.

شریان کلیوی استنت‌گذاری‌شده در مقاله مذکور مشابه هندسه مدلسازی‌شده برای شریان کرونری در این مطالعه می‌باشد؛ با این تفاوت که شعاع لومن (R) برابر ۳ میلی‌متر و طول هندسه مدلسازی‌شده برابر ۹ میلی‌متر است. تعداد المان‌های ایجادشده برای این هندسه در تحقیق حاضر، ۲۸،۳۵۶ عدد است (تعداد المان‌های شبکه به کار رفته در مطالعه مذکور ۲۸،۰۰۰ عدد بوده است). با به کارگیری پروفیل دبی حجمی ضربانی در شریان کلیوی در حالت نرمال ($Wo = 4$ و $Re = 427$) (= به عنوان شرط مرزی ورودی این شبیه‌سازی انجام شده است. مقدار کل زمان حل برابر ۵۰ ثانیه و مقدار گام زمانی برابر ۰/۰۶ ثانیه است. کلیه شرایط مرزی باقیمانده و روش حل مشابه آنچه پیش‌تر توضیح داده شد، انجام شده‌است.

کانتور توزیع غلظت نرمال دارو در اطراف استرات در مجرای لومن و بافت شریان در پایان زمان حل، در شکل ۳ الف و ب مقایسه شده‌است. خطوط نمایش داده‌شده با رنگ مشکی خطوط جریان هستند. مشاهده می‌شود که مشابه نتایج مقاله مذکور، در بالادست^۲ و پایین‌دست^۳ استرات جدایش جریان رخ داده و دوناچه گردشی تشکیل شده‌اند. در مورد این نواحی



شکل ۳- کانتور توزیع داروی نرمال و خطوط جریان برای (الف) مطالعه اوبراین و همکاران [۳۰] و (ب) مطالعه انجام‌شده در مقاله حاضر.

جدول ۲- مقایسه مقادیر طول ناحیه گردش بالادست و پایین‌دست و AWAC برای شبیه‌سازی شریان کلیوی

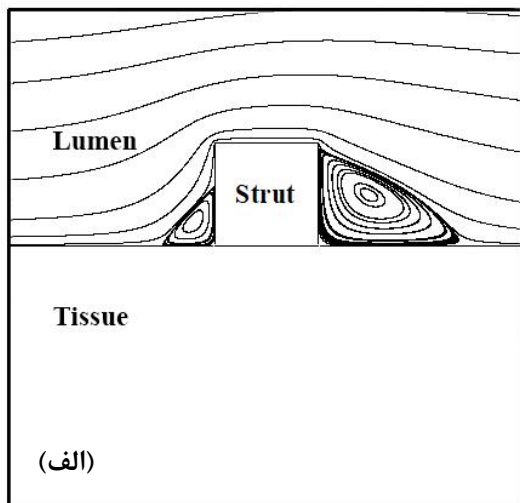
³ Distal

¹ In-vitro
² Proximal

افزایش قابل توجه جذب دارو به بافت شریان می‌شود؛ در حالی- که در ناحیه پایین دست جریان خون عبوری موجب به اصطلاح شسته شدن دارو از این ناحیه می‌شود [۳۰، ۳۴، ۳۵ و ۴۵]. این موضوع در شکل ۴-ب قابل مشاهده است؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، افزایش طول ناحیه گردش بالادست باعث افزایش جذب دارو در بافت شریان می‌شود؛ حال آن‌که افزایش طول ناحیه پایین دست باعث کاهش این جذب می‌شود.

۳-۲-۱- تأثیر فرم پروفیل ضربانی خون

در تمامی شبیه‌سازی‌ها شامل سه پروفیل ضربانی (وابسته به زمان) و پروفیل پوآزی (غیروابسته به زمان)، مشابه شکل ۴ در دو ناحیه بالادست و پایین دست استرات جدایش رخ داده و دو منطقه گردش ایجاد می‌شود. برای تمامی پروفیل‌های ورودی، این مناطق باعث ایجاد حوضچه‌های دارویی با بیشترین غلظت دارو در مجرای لومن می‌شوند.



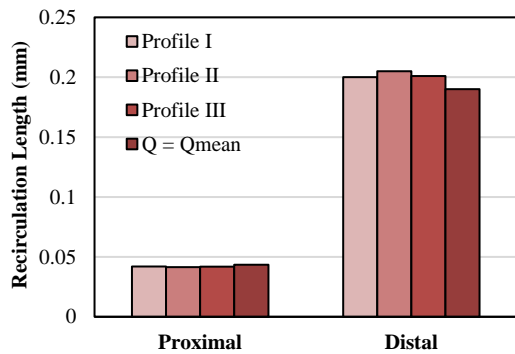
شبیه‌سازی	طول ناحیه گردش (mm)		AWAC
	پایین دست	بالادست	
مطالعه حاضر	۱/۰۲۲۳	۰/۷۵۶۵	۰/۱۳۰۸
مطالعه اوبراین و همکاران [۳۰]	۱/۰۰۴۵	۰/۷۵۷۷	۰/۱۳۱۰

توجه شود که در این قسمت مقدار AWAC در یک صفحه مستطیلی در بافت شریان به طول پنج استرات که از بالا و پایین بر مرزهای رگ منطبق شده، محاسبه شده است. نتایج نشان داده شده در جدول ۲ نشان می‌دهد که نتایج به دست آمده در حدود یک تا دو درصد اختلاف دارند؛ لذا می‌توان نتیجه گرفت که شبیه‌سازی انجام شده صحیح و قابل اعتماد است.

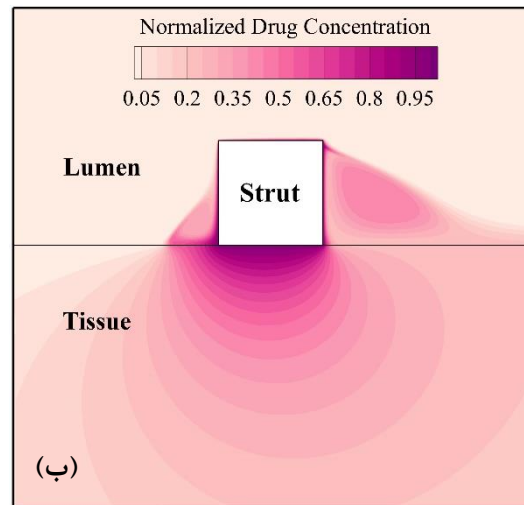
۳-۲-۲- تحلیل نتایج شبیه‌سازی

خطوط جریان و کانتور غلظت نرمال دارو برای پروفیل ضربانی I در پایان زمان شبیه‌سازی در شکل ۴ نشان داده شده است. در این قسمت عدد رینولدز برابر ۳۱۸ و عدد وومرسلی برابر ۲/۳۳ در نظر گرفته شده است. این شکل نشان می‌دهد که در دو ناحیه بالادست و پایین دست استرات جدایش رخ داده و دو منطقه گردش ایجاد می‌شود. این مناطق باعث ایجاد حوضچه‌های دارویی با بیشترین غلظت دارو در مجرای لومن می‌شود که با مطالعات قبلی درباره استنت دارورسان تطابق دارد [۳۰ و ۳۴].

جذب دارو در بافت شریان به واسطه دو مکانیزم دیفیوژن و کانوکشن رخ می‌دهد. مکانیزم اول در ضلعی از مقطع استرات رخ می‌دهد که با بافت شریان در تماس است. در واقع به علت وجود غلظت نرمال واحد دارو بر روی بدنه استرات و تماس با دیواره رگ، عدم توازن غلظت دارو منجر به انتقال جرم دارو با این مکانیزم می‌شود. بخش دوم انتقال دارو به واسطه جریان خون و با مکانیزم کانوکشن از سه ضلع باقی مانده غیر تماسی از مقطع استرات رخ می‌دهد. نتایج حاصل از مطالعه کولاجلاما و همکاران [۳۴] نشان داده است که ۴۰٪ جذب دارو از استنت دارورسان با استفاده از مکانیزم کانوکشن انجام می‌شود. لذا انتظار می‌رود، مولفه‌های مربوط به جریان خون مانند ضربانی بودن تأثیر قابل توجهی بر نتایج شبیه‌سازی دارورسانی استنت-ها داشته باشد. همچنین مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حوضچه دارویی تشکیل شده در ناحیه گردش بالادست موجب



شکل ۵- مقادیر طول ناحیه گردش بالادست و پایین- دست در پایان زمان شبیه‌سازی برای پروفیل‌های مختلف ورودی.



شکل ۴- (الف) خطوط جریان و (ب) کانتور غلظت نرمال دارو برای پروفیل ضربانی I در پایان زمان شبیه‌سازی. جهت جریان خون از چپ به راست می‌باشد.

مقایسه بین نتایج پروفیل‌های ضربانی و پروفیل با دبی ثابت (پوآزی) نشان داده‌است که طول نواحی گردش بالادست و پایین‌دست در این حالت نسبت به حالت پروفیل ضربانی I، به ترتیب ۴٪ افزایش و ۵٪ کاهش پیدا کرده‌است (شکل ۵). همچنین مقدار AWAC در پایان ۶۰ ثانیه نسبت به پروفیل ضربانی ذکرشده ۵٪ بیشتر به دست آمده‌است (شکل ۶). همانطور که قبلاً اشاره شد، در شرایط مشابه هر چه طول ناحیه گردش بالادست افزایش و طول ناحیه گردش پایین‌دست کاهش یابد، غلظت داروی جذب‌شده افزایش می‌یابد. کلیه نتایج به دست‌آمده در این مقاله با این موضوع در سازگاری می‌باشند.

به منظور بررسی مقدار AWAC با گذر زمان برای سه پروفیل ضربانی و همچنین پروفیل پوآزی، نمودار غلظت متوسط در طول زمان ۶۰ ثانیه در شکل ۷ نمایش داده شده است. مشخص است که مقدار غلظت متوسط دارو در لحظه شروع صفر و به مرور افزایش پیدا کرده‌است. البته قابل ذکر است که در این مطالعه با فرض ایده‌آل‌سازی شده‌ی چشم‌پوشی کردن از ابعاد پوشش پلیمری استنت دارورسان و در نظرگیری آن به صورت شرط مرزی غلظت نرمال واحد روی مرز استرات، این خطا به وجود آمده است که غلظت داروی آزادشده از استرات و جذب‌شده در شریان با گذر زمان، به صورت نامحدود افزایش پیدا می‌کند؛ در صورتی که در واقعیت غلظت داروی قرارداده‌شده در پوشش پلیمری محدود است و با گذر زمان و عبور از پیک آزادسازی داروی استنت، مقدار داروی آزادشده به مرور کاهش می‌یابد. البته قابل ذکر است که زمان آزادسازی

توجه شود که در کلیه شبیه‌سازی‌های این قسمت عدد رینولدز برابر ۳۱۸ و عدد وومرسلی برابر ۲/۳۳ در نظر گرفته شده‌است. خروجی‌های حاصل از شبیه‌سازی‌ها نشان داده‌اند که تغییر فرم نمودار ضربانی در طول ناحیه گردش بالادست و پایین‌دست و همچنین تغییرات ناچیزی ایجاد می‌نماید. به طور دقیق‌تر، در پایان زمان شبیه‌سازی ۶۰ ثانیه، طول ناحیه گردش بالادست و پایین‌دست به ترتیب حداکثر ۱ و ۲ درصد تغییر پیدا کرده‌است (شکل ۵). همچنین مقدار غلظت متوسط دارو در پایان شبیه‌سازی با تغییر فرم نمودار حدود ۴٪ تغییر کرده‌است (شکل ۶). اگرچه تغییرات AWAC ناچیزی در بین نتایج این سه نمودار رخ داده‌است، اما در مقایسه با یکدیگر پروفیل I منتج به جذب بیشترین غلظت دارو شده‌است.

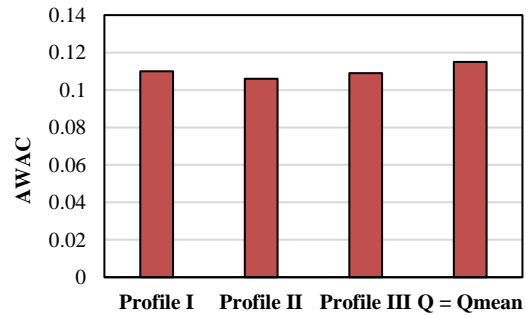
۳-۲-۲- تاثیر عدد بی بعد وومرسلی

همان طور که پیش تر توضیح داده شد، یکی از پارامترهای موثر بر جریان ضربانی خون، عدد بی بعد وومرسلی (معادله (۱۴)) است. برای یک جریان خونی مشخص (R ، ρ و μ ثابت)، عدد وومرسلی تنها به فرکانس زاویه‌ای $\omega = \frac{2\pi}{T}$ وابسته است. لذا تنها با تغییر تناوب یک پروفیل ضربانی عدد وومرسلی آن تغییر خواهد کرد. این تغییر تناوب در بدن انسان، تحت تاثیر عوامل بسیاری از جمله انجام فعالیت‌های مختلف بدنی و یا همچنین تغییر گروه سنی رخ می‌دهد. به طوری که در حالت خواب و همچنین برای گروه‌های سنی سالمندان شاهد طولانی‌ترین دوره تناوب ضربان جریان خون و متعاقبا حداقل عدد وومرسلی جریان خون در شریان‌ها هستیم. در مقابل، در حین فعالیت‌های شدید ورزشی و همچنین برای گروه سنی نوزادان و خردسالان کوتاه‌ترین دوره تناوب و بیشینه عدد وومرسلی رخ می‌دهد.

در این مطالعه، با توجه به تعداد ضربان قلب فیزیولوژیکی بدن انسان در یک بازه محتمل، برای پروفیل جریان خون در شریان کرونری راست (پروفیل I)، سه عدد وومرسلی ۱/۷۰، ۲/۳۳ و ۳/۸۱ بررسی شده‌اند که در این بین عدد وومرسلی ۲/۳۳ که مربوط به ضربان قلب ۷۵ ضربان در دقیقه است، به عنوان حالت پایه^۱ در نظر گرفته شده‌است. به طور کلی، هدف از بررسی اعداد بی بعد وومرسلی و رینولدز یافتن پاسخ برای این پرسش است که پس از روش درمانی آنژیوپلاستی همراه با کاشت استنت دارورسان بهتر است بیمار بیشینه اوقات خود را در چه سطحی از فعالیت بدنی سپری کند که جذب دارو از استنت دارورسان به حداکثر برسد [۳۰].

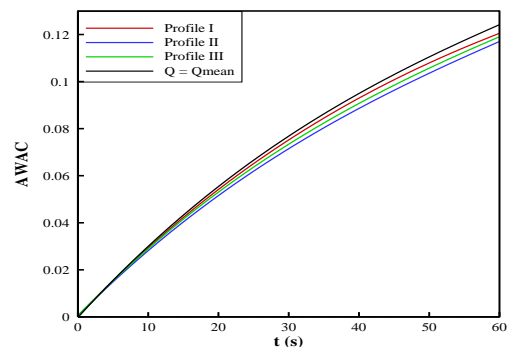
همان طور که در شکل ۸ نمایش داده شده است، با افزایش عدد وومرسلی از حالت پایه ۲/۳۳ به حالت جریان خون در حالت فعالیت شدید بدنی ($W_0 = 3/81$) طول ناحیه گردش بالادست ۳۵٪ افزایش و طول ناحیه گردش پایین دست ۳٪ کاهش پیدا کرده‌است. با توجه به این موضوع که افزایش طول ناحیه گردش بالادست منجر به افزایش جذب داروی ناشی از جریان با مکانیزم کانوکشن می‌شود، انتظار می‌رود با افزایش عدد وومرسلی غلظت دارو در شریان افزایش پیدا کند. شکل ۹ این نتیجه را نشان می‌دهد؛ ولی این افزایش تنها حدود ۳٪ است. در مقابل با کاهش عدد وومرسلی از حالت پایه به حالت

کامل داروی پاکلیتاکسل ۱۵ روز گزارش شده‌است [۴۵]؛ بنابراین از آنجایی که مدت زمان شبیه‌سازی در این مطالعه بسیار کوتاه‌تر از زمان آزادسازی کامل دارو است، شرط مرزی غلظت نرمال واحد بر روی مرز استرات خطای ناچیزی در نتایج ایجاد می‌نماید.



شکل ۶- مقادیر AWAC در پایان زمان شبیه‌سازی برای پروفیل‌های مختلف ورودی.

در مقایسه بین پروفیل‌های مختلف شبیه‌سازی شده همان - طور که پیش تر ذکر شد، به ترتیب پروفیل‌های I، III و II با گذر زمان بیشترین مقدار AWAC را دارا بوده‌اند. همچنین پروفیل دبی ثابت در تمامی نقاط زمانی باعث جذب بیشترین غلظت دارو شده است. در نهایت می‌توان این طور نتیجه گرفت که در شبیه‌سازی انتقال دارو از استنت دارورسان می‌توان با دقت خوبی از ضربانی بودن جریان خون چشم‌پوشی کرد و جریان را به صورت پوآزی با دبی ثابت در نظر گرفت.

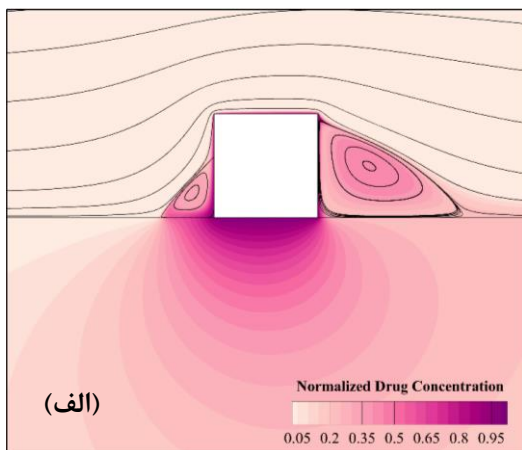


شکل ۷- مقادیر AWAC بر حسب زمان برای پروفیل‌های مختلف ورودی.

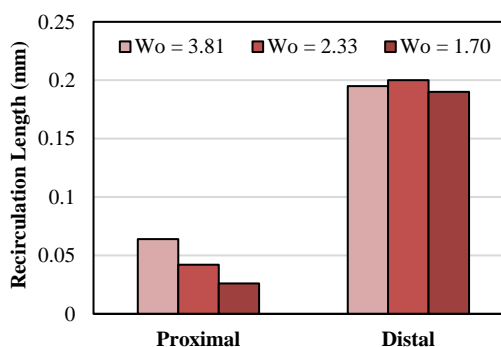
^۱ Base Condition

۳-۲-۳- تاثیر عدد بی بعد رینولدز

پیش‌تر گفته شد که علاوه بر فرکانس یک پروفیل ضربانی، دامنه آن نیز یک مولفه تاثیرگذار در شبیه‌سازی ناپایا محسوب می‌شود. یکی از پارامترهای موثر بر دامنه پروفیل ضربانی ورودی، دبی میانگین جریان خون است. به منظور بررسی حجم خروجی خون از قلب در هر ضربان از عدد رینولدز استفاده می‌شود. از آنجایی که برای یک بستر عروقی یکسان شعاع شریان یکسان فرض می‌شود تغییر در عدد رینولدز منجر به تغییر مقدار سرعت جریان خون و در نتیجه تغییر در دامنه پروفیل پالسی می‌شود. بنابر توضیحات گفته‌شده، به منظور بررسی تاثیر حجم خروجی خون از قلب در هر ضربان، در شبیه‌سازی ضربانی و ناپایا برای پروفیل I، علاوه بر عدد رینولدز حالت نرمال برابر $Re_{mean} = 318$ ، مقدار یک سوم این عدد رینولدز، $\frac{1}{3}Re_{mean} = 106$ نیز بررسی و نتایج حاصل مقایسه شده‌اند. نتایج نشان دادند که بر خلاف عدد بی بعد وومرسلی، تغییر عدد بی بعد رینولدز تاثیر قابل توجهی بر پارامترهای همودینامیک و دارورسانی دارد. تغییرات ایجادشده به صورت کیفی در شکل ۱۰ قابل مشاهده است.

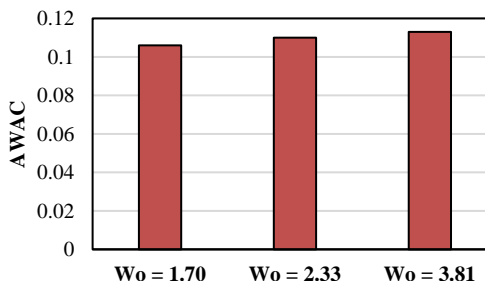


استراحت ($Wo = 1/70$) شکل ۸ نشان می‌دهد که طول ناحیه گردش بالادست ۳۸٪ کاهش و طول ناحیه گردش پایین دست حدود ۶٪ افزایش پیدا کرده است. طبق توضیحاتی که پیش‌تر داده شد، این موضوع منجر به کاهش ۴٪ غلظت متوسط دارو در بافت شریان شده است (شکل ۹). مقادیر نمایش داده شده در اشکال ۸ و ۹ پس از پایان زمان ۶۰ ثانیه محاسبه شده‌اند.



شکل ۸- مقادیر طول ناحیه گردش بالادست و پایین دست برای پروفیل I با تغییر عدد وومرسلی.

به این ترتیب نتایج حاصل از این مطالعه شامل نتایج همودینامیکی و دارورسانی نشان داده‌اند که اگرچه تغییرات عدد وومرسلی منجر به تغییرات قابل توجه در خطوط جریان و همچنین طول نواحی گردش بالادست استرات می‌شود، اما تاثیر آن بر متوسط جذب دارو در بافت شریان ناچیز و قابل چشم‌پوشی است. کلیه این نتایج با نتایج اوبراین و همکاران [۳۰] برای شریان کلیوی همخوانی دارند. در مطالعه مربوط به شریان کلیوی با تغییر عدد وومرسلی مقدار غلظت متوسط دارو در شریان پس از ۵۰ ثانیه ۳/۵٪ تغییر کرده بود.

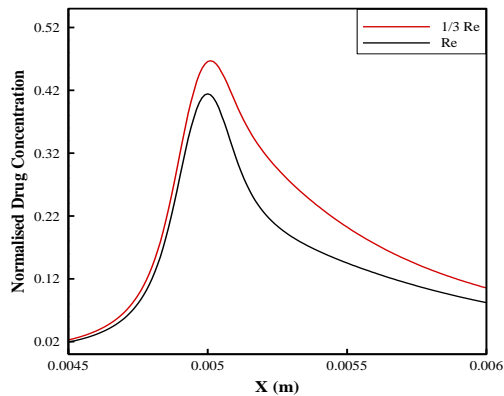


شکل ۹- مقادیر AWAC برای پروفیل I با تغییر عدد وومرسلی.

جدول ۳- مقایسه مقادیر طول ناحیه گردش بالادست و پایین دست و AWAC برای پروفیل I با تغییر عدد رینولدز

طول ناحیه گردش (mm)		AWAC	Re
بالادست	پایین دست		
۰/۰۴۲	۰/۲۰۰	۰/۱۱	۳۱۸
۰/۰۶۱	۰/۱۱۶	۰/۱۳	۱۰۶

علاوه بر مقدار غلظت متوسط دارو در شریان، تغییر عدد رینولدز منجر به تغییر توزیع غلظت در طول شریان نیز می‌شود. توزیع غلظت نرمال دارو در بافت شریان بر روی خطی به فاصله یک استرات زیر مرز مجرای لومن و بافت در شکل ۱۱ نمایش داده شده است.

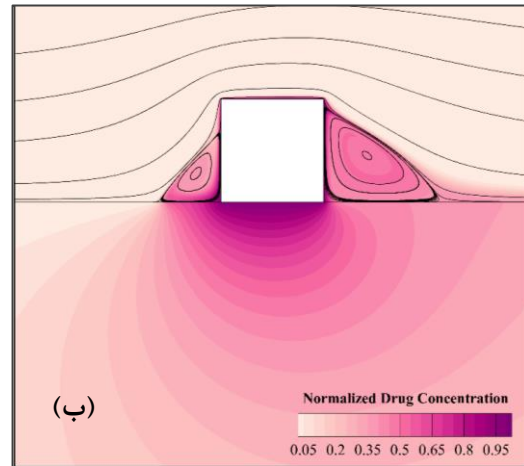


شکل ۱۱- مقادیر AWAC بر حسب زمان برای اعداد رینولدز مختلف.

مشاهده می‌شود که با کاهش عدد رینولدز، الگوی کلی توزیع غلظت در بافت شریان تغییر نمی‌کند اما مقدار آن در نواحی قبل و بعد استرات که در واقع همان نواحی گردش بالادست و پایین دست هستند، افزایش پیدا کرده است. کلیه نتایج به دست آمده برای رگ کرونری راست در این بخش با نتایج تحقیقات قبلی برای شریان کرونری چپ [۳۴] و شریان کلیوی [۳۰] مطابقت دارد.

۳-۲-۴- تأثیر مدل ویسکوزیته غیرنیوتنی خون

پیش‌تر گفته شد که به منظور در نظر گرفتن رفتار رقیق-برشی خون در نرخ برش پایین (اطراف استرات) برای ویسکوزیته خون از مدل غیرنیوتنی کرو (معادله (۴)) استفاده شده است.



شکل ۱۰- مقایسه کانتور خطوط جریان و غلظت نرمال دارو برای دو عدد رینولدز (الف) ۳۱۸ و (ب) ۱۰۶

با کاهش عدد رینولدز طول ناحیه گردش بالادست افزایش و طول ناحیه گردش پایین دست کاهش یافته است. به طور دقیق‌تر همان‌طور که در جدول ۳ نمایش داده شده است، با کاهش عدد رینولدز طول ناحیه گردش بالادست ۳۱٪ افزایش و طول ناحیه گردش پایین دست ۴۲٪ کاهش یافته است. همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد، از آن‌جا که حدود ۴۰٪ مقدار جذب دارو در بافت شریان، ناشی از حوضچه‌های دارویی به وجود آمده در نواحی گردش است [۳۴] و همچنین ناحیه گردش بالادست سبب افزایش جذب دارو و ناحیه گردش پایین دست موجب شسته شدن دارو از شریان می‌شود، انتظار می‌رود با توجه به تغییرات حاصل شده در طول نواحی گردش، با کاهش عدد رینولدز مقدار AWAC افزایش پیدا کند. در واقع نتایج نشان دادند که مقدار AWAC با عدد رینولدز رابطه معکوس و به صورت دقیق‌تر با طول ناحیه گردش بالادست و پایین دست رابطه معکوس دارد. این نتیجه با مطالعه ویجاپاراتنام و همکاران [۳۵] در حالت پایا مطابقت دارد. نتایج ذکر شده در جدول ۳ پس از پایان زمان ۶۰ ثانیه محاسبه شده‌اند. نتایج حاصله نشان داده‌اند که با کاهش عدد رینولدز به یک سوم برابر مقدار AWAC، ۱۵٪ افزایش پیدا کرده است.

بالادست و پایین‌دست استرات تشکیل می‌گردد که حوضچه‌های دارویی با بیشترین غلظت دارو در مجرای لومن را ایجاد می‌کند. نتایج نشان داد که فرم نمودار ضربانی تاثیر ناچیزی بر مولفه‌های همودینامیک و دارورسانی دارد. همچنین مشخص شد که در فرکانس ثابت، پروفیل‌های با دامنه متوسط بیشتر منجر به جذب غلظت کم‌تری از دارو در بافت شریان می‌شوند. پروفیل ورودی سهموی پایا منتج به بیشینه غلظت متوسط دارو در بافت شریان نسبت به کلیه پروفیل‌های ضربانی می‌شود؛ اما این تفاوت ناچیز است؛ بنابراین در شبیه‌سازی انتقال دارو از استنت دارورسان در صورتی که نیاز به بررسی مقدار دارو در زمان‌های مختلف نباشد، می‌توان با دقت خوبی از ضربانی بودن جریان خون چشم‌پوشی کرد و جریان را به صورت پوآزی با دبی ثابت در نظر گرفت.

در مورد تاثیر فرکانس ضربان خون، نتایج نشان داد که تغییر عدد وومرسلی بر مولفه‌های همودینامیکی شامل نواحی گردش و خطوط جریان، تاثیر قابل توجهی دارد؛ ولی تاثیر آن بر دارورسانی قابل چشم‌پوشی است. بررسی تاثیر تغییر دامنه پروفیل ضربانی به صورت اثر عدد رینولدز نشان داد که این ویژگی بیشترین تغییر را در نتایج ایجاد می‌کند.

بررسی تاثیر نوع ویسکوزیته خون در دو حالت نیوتنی و غیرنیوتنی نشان داد که این مولفه تاثیر نسبتاً ناچیزی بر همودینامیک و دارورسانی دارد. لذا می‌توان در شبیه‌سازی‌های ضربانی و به طور کلی ناپایای استنت دارورسان با دقت خوبی خون را به صورت نیوتنی در نظر گرفت.

۵- فهرست علائم و نشانه‌ها

میانگین سطحی غلظت دارو	AWAC
غلظت محلی، kg/m^3	c
غلظت نرمال شده	C
غلظت روی سطح استرات، kg/m^3	c_0
ضریب دیفیوژن، m^2/s	D
ضریب نفوذپذیری دارسی، m^2	K
طول شریان، m	L
فشار ترمودینامیکی، Pa	P
شعاع مجرای لومن، m	R
عدد بی بعد رینولدز	Re
زمان، s	t

به منظور مقایسه تاثیر نوع ویسکوزیته خون در شبیه‌سازی ضربانی، نتایج برای پروفیل I در دو حالت جریان غیرنیوتنی با مدل کرو و جریان نیوتنی مقایسه شده‌اند. نتایج مولفه‌های همودینامیک و دارورسانی نشان داده‌اند که تاثیر انتخاب‌های مختلف ویسکوزیته خون نسبتاً ناچیز است. به طور دقیق‌تر جدول ۴ نشان داده است که با در نظرگیری خون به صورت نیوتنی طول ناحیه گردش بالادست تغییر نمی‌کند؛ اما طول ناحیه گردش پایین‌دست حدود ۷٪ افزایش پیدا می‌کند.

جدول ۴ همچنین نشان می‌دهد که با در نظرگیری خون به صورت نیوتنی AWAC حدود ۳ درصد کاهش می‌یابد که علت آن افزایش طول ناحیه گردش بالادست است. نتایج مطالعات قبلی در مورد شریان کلیوی نیز نشان داده بود که در حالت شبیه‌سازی ناپایا تاثیر ویسکوزیته خون ناچیز است و می‌توان در این گونه شبیه‌سازی‌ها با دقت خوبی خون را به صورت نیوتنی فرض نمود.

جدول ۴- مقایسه مقادیر طول ناحیه گردش بالادست و

پایین‌دست و AWAC برای پروفیل I با تغییر مدل

ویسکوزیته خون

ویسکوزیته	طول ناحیه گردش (mm)	
	پایین‌دست	بالادست
غیرنیوتنی (کرو)	۰/۲۰۰	۰/۱۱۰
نیوتنی	۰/۲۱۴	۰/۱۰۷

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش تاثیر جریان خون ضربانی و غیرنیوتنی بر روی مولفه‌های همودینامیک و دارورسانی استنت دارورسان با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور برای مدلسازی جریان خون داخل شریان کرونری استنت گذاری شده از شرط مرزی ورودی دبی ضربانی استفاده شد. سپس نتایج حاصل با سایر مطالعات انجام شده برای سایر شریان‌ها نظیر شریان کلیوی صحت‌سنجی گردید. به علاوه اثر سه فرم پروفیل ضربانی مختلف و تغییرات عدد بی بعد وومرسلی و رینولدز بررسی شد. نهایتاً نتایج در دو حالت در نظرگیری خون به صورت نیوتنی و غیرنیوتنی مقایسه شد. مشخص گردید که در کلیه شبیه‌سازی‌ها با پروفیل‌های دبی ورودی وابسته و غیروابسته به زمان، دو ناحیه گردش در

- [8] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. (2018) Treatment of coronary in-stent restenosis: A systematic review. *J. of Geriatric Cardiology*;15:173–84.
- [9] Clinical experience with drug-eluting stents - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478233/> (accessed December 4, 2022).
- [10] Hofma SH, van Beusekom HMM, Serruys PW, van Der Giessen WJ. (2001) Recent Developments in Coated Stents. *Curr Interv Cardiol Rep*;3:28–36.
- [11] Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S, et al. (2002) First Clinical Experience With a Paclitaxel Derivate-Eluting Polymer Stent System Implantation for In-Stent Restenosis. *Circulation*;105:1883–6.
- [12] McCormick C. (2017) Overview of cardiovascular stent designs. *Functionalised Cardiovascular Stents*;3–26.
- [13] Mukheja Y, Sarkar A, Arora R, Pal K, Ahuja A, Vashishth A, et al. (2024) Unravelling the progress and potential of drug-eluting stents and drug-coated balloons in cardiological insurgencies. *Life Sci*;352:122908.
- [14] Smith EJ, Rothman MT. (2003) Antiproliferative coatings for the treatment of coronary heart disease: what are the targets and which are the tools? *J Interv Cardiol*;16:475–83.
- [15] Head DE, Sebranek JJ, Zahed C, Coursin DB, Prielipp RC. (2007) A tale of two stents: perioperative management of patients with drug-eluting coronary stents. *J Clin Anesth*;19:386–96.
- [16] Weiler JM, Sparrow EM, Ramazani R. (2012) Mass transfer by advection and diffusion from a drug-eluting stent. *Int J Heat Mass Transf*;55:1–7.
- [17] Hsiao HM, Chiu YH, Wu TY, Shen JK, Lee TY. (2013) Effects of through-hole drug reservoirs on key clinical attributes for drug-eluting depot stent. *Med Eng Phys*;35:884–97.
- [18] Sun A, Wang Z, Fan Z, Tian X, Zhan F, Deng X, et al. (2015) Influence of proximal drug eluting stent (DES) on distal bare metal stent (BMS) in multi-stent implantation strategies in coronary arteries. *Med Eng Phys*;37:840–4.
- [19] Gagliardi M. (2020) Numerical analysis of paclitaxel-eluting coronary stents: Mechanics and drug release properties. *Med Eng Phys*;82:78–85.
- [20] Brust M, Schaefer C, Doerr R, Pan L, Garcia M, Arratia PE, et al. (2013) Rheology of human blood plasma: Viscoelastic versus Newtonian behavior. *Phys Rev Lett*;110.
- [21] Karimi S, Dabagh M, Vasava P, Dadvar M, Dabir B, Jalali P. (2014) Effect of rheological models on the hemodynamics within human aorta: CFD دوره تناوب، T
سرعت، v
ضخامت دیواره شریان، W
عدد بی بعد وومرسلی Wo
نرخ برش، $1/s$ γ
ثابت زمانی، s λ
ویسکوزیته دینامیکی، $Pa.s$ μ
ویسکوزیته در نرخ برش صفر، $Pa.s$ μ_0
ویسکوزیته در نرخ برش بی نهایت، $Pa.s$ μ_∞
چگالی، kg/m^3 ρ
- ۶- مراجع**
- [1] Zeng Y, Xu J, Deng Y, Li X, Chen W, Tang Y. (2024) Drug-eluting stents for coronary artery disease in the perspective of bibliometric analysis. *Front Cardiovasc Med*;11:1288659.
- [2] Morlacchi S, Migliavacca F. (2013) Modeling stented coronary arteries: where we are, where to go. *Ann Biomed Eng*.
- [3] Janicki C, Hwang CW, Edelman ER. (2003) Dose model for stent-based delivery of a radioactive compound for the treatment of restenosis in coronary arteries. *Med Phys*.
- [۴] بهین فر پ، نورانی ا. (۲۰۲۳) حل تحلیلی و عددی استنت آگزتیک با هندسه Re-entrant و بهینه سازی چندهدفه آن. مکانیک سازه ها و شاره ها؛ ۱۲:۱۲۵-۳۷.
- [۵] ایمانی م، معظمی گودرزی ع، مهدی نژاد ج. (۲۰۱۴) بررسی تأثیر هندسه و جنس استنت بر نتایج حاصل از استنت گذاری با استفاده از روش اجزای محدود. مهندسی مکانیک مدرس؛ ۱۴:۴۵-۵۳.
- [۶] نعمت زاده ف، فراهانی م. (۲۰۲۱) ارزیابی محاسباتی تأثیر پارامترهای هندسی بر عملکرد مکانیکی استنت های از جنس آلیاژهای حافظه دار برای کاربرد در سیستم های تنفسی. مهندسی ساخت و تولید ایران؛ ۹:۵۲-۶۵.
- [۷] صادق آبادی ا، صدرنژاد خ، حسن زاده نعمتی ن، آصف نژاد آ، قاسمی م. (۲۰۲۱) سیر تکاملی و آینده استنت های کرونری زیست جذب پذیر ۲۰۲۱؛ ۱:۲۹-۱۵.

- dictate arterial drug deposition in stent-based delivery. *J. Controlled Release*;133:24–30.
- [35] Vijayaratnam PRS, O'Brien CC, Reizes JA, Barber TJ, Edelman ER. (2015) The impact of blood rheology on drug transport in stented arteries: Steady simulations. *PLoS One*;10.
- [36] Tada S, Tarbell JM. (2002) Flow through internal elastic lamina affects shear stress on smooth muscle cells (3D simulations). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*;282.
- [37] The CFL Condition and How to Choose Your Timestep Size | SimScale n.d. <https://www.simscale.com/blog/cfl-condition/> (accessed May 3, 2023).
- [38] Balakrishnan B, Tzafiriri AR, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman BR. (2005) Strut position, blood flow, and drug deposition: implications for single and overlapping drug-eluting stents. *Circulation*;111:2958–65.
- [39] Matsuo S, Tsuruta M, Hayano M, Imamura Y, Eguchi Y, Tokushima T, et al. (1988) Phasic coronary artery flow velocity determined by Doppler flowmeter catheter in aortic stenosis and aortic regurgitation. *Am J Cardiol*;62:917–22.
- [40] Bukač M, Čanić S, Tambača J, Wang Y. (2019) Fluid–structure interaction between pulsatile blood flow and a curved stented coronary artery on a beating heart: A four stent computational study. *Comput Methods Appl Mech Eng*;350:679–700.
- [41] Sherwin SJ, Blackburn HM. (2005) Three-dimensional instabilities and transition of steady and pulsatile axisymmetric stenotic flows. *J Fluid Mech*;533:297–327.
- [42] Banerjee MK, Ganguly R, Datta A. (2012) Effect of Pulsatile Flow Waveform and Womersley Number on the Flow in Stenosed Arterial Geometry. *ISRN Biomath*;2012:1–17.
- [43] Australia H. Bradycardia – symptoms, causes and when to see your doctor 2023.
- [44] Heart Rate - Physiopedia n.d. https://www.physio-pedia.com/Heart_Rate (accessed July 15, 2023).
- [45] Kolachalama VB, Levine EG, Edelman ER. (2009) Luminal Flow Amplifies Stent-Based Drug Deposition in Arterial Bifurcations. *PLoS One*;4:e8105.
- study on CT image-based geometry. *J Nonnewton Fluid Mech*;207:42–52.
- [22] Michael Clarion, Michael Deegan, Tyler Helton, Jesse Hudgins, Nick Monteferrante, Evan Ousley, et al. (2018) Contemporary modeling and analysis of steady state and transient human blood rheology. *Rheol Acta*.
- [23] Wang XQ. (2003) The application of Reynolds number in biology. *J. Qinghai Univ.*:67–9.
- [24] Qu SB. (1994) Transcranial doppler ultrasound instrument detection of carotid artery blood flow velocity normal reference range. *J. Harbin Med. Univ.*:211–3.
- [25] Du W. (1996) The effects of exercise on human artery blood flow velocity. *J. Beijing Sport Univ.*
- [26] Seo T, Schachter LG, Barakat AI. (2005) Computational study of fluid mechanical disturbance induced by endovascular stents. *Ann Biomed Eng*;33:444–56.
- [27] Sukavaneshvar S, Rosa GM, Solen KA. (2000) Enhancement of Stent-Induced Thromboembolism by Residual Stenoses: Contribution of Hemodynamics.
- [28] Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D. (2004) Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Steady state simulations. *J Biomech*;37:709–20.
- [29] Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D. (2006) Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Transient simulations. *J Biomech*;39:1116–28.
- [30] O'Brien CC, Kolachalama VB, Barber TJ, Simmons A, Edelman ER. (2013) Impact of flow pulsatility on arterial drug distribution in stent-based therapy. *J. Controlled Release*;168:115–24.
- [31] Vijayaratnam PRS, Reizes JA, Barber TJ. (2019) Flow-Mediated Drug Transport from Drug-Eluting Stents is Negligible: Numerical and In-vitro Investigations. *Ann Biomed Eng*;47:878–90.
- [32] Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. (1992) Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*;86:232–46.
- [33] Deen WM (1998) (William M. Analysis of transport phenomena:597.
- [34] Kolachalama VB, Tzafiriri AR, Arifin DY, Edelman ER. (2009) Luminal flow patterns